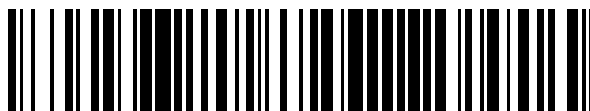


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 137**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2011 PCT/GB2011/051716**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12035334**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2011 E 11773515 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2616133**

54 Título: **Dispositivos para la administración transdérmica de fármacos**

30 Prioridad:

13.09.2010 GB 201015164

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.09.2017

73 Titular/es:

**NDM TECHNOLOGIES LIMITED (100.0%)
Loughborough Innovation Centre, Holywell Park,
Ashby Road
Loughborough, Leicestershire LE11 3AQ, GB**

72 Inventor/es:

CHOWDHURY, DEWAN FAZLUL HOQUE

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 633 137 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos para la administración transdérmica de fármacos

Campo técnico

5 La invención versa acerca del campo de administración transdérmica de fármacos al cuerpo de un paciente. En particular, versa acerca de la administración de fármacos a través de poros creados anteriormente en la piel.

10 En aras de la brevedad, se utiliza el término "fármacos" en la presente memoria para hacer referencia a cualquier sustancia biológicamente activa que puede ser preciso introducir en el cuerpo de un paciente para proporcionar un efecto terapéutico, cosmético o nutricional. El paciente puede ser un ser humano o un animal no humano. "Transdérmico" hace referencia a la administración a través de la piel del paciente o a través de cualquier otro tejido superficial accesible, tal como la córnea o el interior de la cavidad bucal.

Antecedentes de la invención

15 Se han descrito procedimientos para mejorar la permeación cutánea de fármacos utilizando un dispositivo que pone progresivamente microagujas en contacto con la piel, por ejemplo formando un conjunto de microagujas directamente sobre un rodillo o, según se describe en la solicitud de patente internacional WO 2008/125798, formando un conjunto de microagujas en un parche fijado a una correa que se desplaza sobre un conjunto de rodillos. Se ha demostrado que este procedimiento es mejor al simplemente ejercer presión con un conjunto plano de microagujas contra la piel. Eso es debido a que se requiere menos fuerza de inserción y porque, dado que se inserta un conjunto de agujas fila a fila, también se aumenta la reproductibilidad de la dosis con independencia del operario.

20 La principal barrera para la administración de fármacos a través de la piel es el estrato córneo, que es una capa externa dura de células dérmicas muertas. Las microagujas pueden ser huecas para proporcionar un canal para la administración de un fármaco fluido a través del estrato córneo, o pueden ser macizas y estar recubiertas simplemente con el fármaco que ha de ser administrado. De forma alternativa, se puede utilizar un dispositivo que comprende microagujas macizas para alterar el estrato córneo y/o para crear poros a través del mismo para mejorar su permeabilidad a un fármaco que se aplica subsiguientemente a la superficie de la piel; por ejemplo, en forma de un gel o en un parche. Sin embargo, debido a que las agujas solo perforan una proporción pequeña del área superficial de piel que está siendo tratada, la mayoría de la formulación del fármaco aplicado subsiguientemente no entra en los poros, sino que permanece en la superficie de la piel. Esto es contrario a los requisitos de la mayoría de los organismos que gobiernan el alta de fármacos, en el sentido de que se debería aplicar una cantidad mínima de fármaco, y que debería haber presente un exceso mínimo tras la aplicación. También es un desperdicio de un producto potencialmente caro.

Sumario de la invención

35 La invención proporciona un dispositivo de administración transdérmica de fármacos según se define en la reivindicación 1. Se definen características preferidas pero no esenciales de la invención en las reivindicaciones dependientes.

40 Al administrar el fármaco únicamente en las ubicaciones de los poros formados anteriormente, se puede administrar una cantidad controlada de la formulación del fármaco precisamente donde puede desplazarse a través de los poros para penetrar en el estrato córneo y ser absorbida por el cuerpo. Habrá un desperdicio mínimo del fármaco dejado sobre la superficie de la piel e inaccesible para el cuerpo. El fármaco puede ser administrado en las entradas de los poros, especialmente si está en estado fluido. Se coloca el fármaco por medio de los portadores directamente en el interior de los poros, por debajo del estrato córneo, desde los cuales puede ser propagado y dispersado a través del cuerpo como otros tratamientos administrados transdérmicamente. Esto es adecuado para formulaciones farmacológicas en diversos estados, incluyendo fármacos sólidos (en polvo o material particulado).

45 El medio para formar poros en la piel comprende una pluralidad de agujas. Entonces, se puede utilizar un mecanismo común para colocar las agujas y los portadores del fármaco para garantizar un alineamiento coherente entre los mismos. Sin embargo, se pueden utilizar otros medios mecánicos o no mecánicos para formar poros en zonas determinadas de la piel, for ejemplo por ablación láser.

Dibujos

50 Las Figuras 1a y 1b ilustran dos etapas en el procedimiento de administración de fármacos a un paciente utilizando un dispositivo según una primera realización de la invención.

Las Figuras 2a y 2b ilustran dos etapas en el procedimiento de administración de fármacos a un paciente utilizando un dispositivo según una segunda realización de la invención.

Las Figuras 1a y 1b son vistas esquemáticas de un dispositivo de administración transdérmica de fármacos que comprende una estructura 2 que se mantiene en una posición fija en un área de tratamiento de la piel 4 de un paciente. Un eje 6 se extiende entre lados opuestos de la estructura 2 en una orientación generalmente paralela a la superficie de la piel 4. El eje porta un bloque 8 con un conjunto de microagujas 10 en una cara y un conjunto de microestructuras 12 en la cara opuesta. Los dos conjuntos 10, 12 comparten una disposición idéntica. En la vista lateral de la Figura 1, solo son visibles una única fila de microagujas 10 y una única fila de microestructuras 12, pero en la práctica cada conjunto se extenderá sobre una superficie bidimensional del bloque 8.

Se pueden formar las microagujas 10 utilizando cualquier procedimiento adecuado tal como moldeo o micromecanizado. Pueden tener un diámetro en el intervalo desde unas decenas de micrómetros hasta más de un milímetro; y una longitud típicamente algunas veces mayor que su anchura. Preferentemente, la longitud es suficiente para penetrar en el estrato córneo de la piel, pero no es suficientemente grande para que las agujas alcancen las terminaciones nerviosas que se encuentran más profundas en la piel.

Preferentemente, las microestructuras 12 son elementos alargados tales como varillas o postes. A diferencia de las microagujas convencionales, estas están formadas para que tengan puntas romas. Preferentemente, las puntas son planas, es decir, generalmente planas y perpendiculares a los ejes largos de las microestructuras 12. Se pueden producir las microestructuras 12, al igual que las microagujas 10, de cualquier tipo adecuado de plástico, cerámica o metal, y deberían tener una dimensión y una forma que permitan la inserción del fármaco directamente en el poro creado por la microaguja. Para conseguir esto la microestructura puede bien permanecer por encima del estrato córneo, actuando exclusivamente para forzar al fármaco a entrar a través del poro, o bien puede estar conformada de manera que pueda penetrar en el poro ya creado por la microaguja, administrando, de esta manera, el fármaco directamente a una región más profunda en la piel. Por lo tanto, la microestructura puede ser menor que el poro creado por la microaguja para permitir que sea insertada en la piel según fuerza al fármaco a entrar a través de la misma, o puede estar inclinada o achaflanada de forma que, aunque la microestructura pueda ser mayor que el poro creado, o mayor que las agujas utilizadas para crear los poros, seguirá pudiendo penetrar en el poro y empujar el fármaco más profundamente en la piel.

Se puede cargar un fármaco en cualquier formulación adecuada en las puntas de las microestructuras 12. Si la formulación tiene forma sólida, se pueden fijar una o más partículas 14 de ella a las puntas utilizando un adhesivo en el que las partículas son insolubles. De forma alternativa, las partículas 14 pueden estar fijadas mediante una atracción electrostática para evitar el uso de cualquier adhesivo que pueda causar la degradación o el debilitamiento de las partículas durante su almacenamiento. Se concentrará una carga estática en las puntas de los portadores y se puede alentar que se fijen ahí las partículas 14. Se pueden cargar las partículas de tipo metálico en las puntas de las microestructuras utilizando la atracción magnética.

Cada extremo del eje 6 del dispositivo de administración de fármacos está montado en un mecanismo 16 que permite que el eje 6 se mueva hacia la piel 4, y se aleje de la misma, del paciente. El movimiento hacia la piel puede efectuarse mediante presión manual, según se muestra mediante el par de flechas 18 de doble punta en las Figuras 1a y 1b. El movimiento puede ser guiado por una ranura (no mostrada); y se pueden proporcionar resortes de retorno (no mostrados) para retraer el eje 6 alejándolo de la piel 4 hasta su posición de reposo. Se comprenderá que el dibujo es puramente esquemático. En la práctica, se tendría que proporcionar una tapa para evitar un contacto accidental del usuario con las microagujas 10 o las microestructuras 12 orientadas hacia arriba. Se podría proporcionar un mecanismo para garantizar que el eje 6 permanezca a nivel. El movimiento del eje 6 hacia la piel, y alejándose de la misma, podría estar automatizado en vez efectuarse manualmente; y se podrían proporcionar medios para regular la fuerza de impacto con la piel 4.

Esta acción de "estampado" se lleva a cabo primero con las microagujas 10 orientadas hacia la piel 4, según se muestra en la Fig. 1 a para perforar el estrato córneo y crear un conjunto de poros 20, mostrado en la Fig. 1b. Entonces, se hace girar el bloque 2 180° en torno al eje 6, según se muestra mediante una flecha curvada 22, de forma que las microestructuras 12 estén orientadas ahora hacia la piel 4 y alineadas perfectamente con los poros preformados 20. Entonces, se repite la misma acción de estampado, de forma que las microestructuras 12 entren en los poros respectivos 20 y cada una deposita su carga de fármaco 14 a una profundidad predeterminada en el interior del poro 20.

El bloque 8 no está limitado a un único conjunto de microagujas 10 y a un único conjunto de microestructuras separados 180°. Podría haber múltiples de tales conjuntos distribuidos angularmente en torno a la superficie de un cilindro o las caras de un prisma. Entonces, se proporcionarían medios de indexación para girar el bloque 8 manual o automáticamente un ángulo apropiado para garantizar la orientación precisa del bloque 8 con el tipo deseado de conjunto orientado hacia la piel 4. De esta forma, se podría administrar sucesivamente más de un tipo de fármaco en un único conjunto de poros 20.

Los conjuntos de microagujas 10 y microestructuras 12 podrían ser formados como parches separados para adjuntarse a la superficie del bloque 8, a menos que puedan ser posicionadas de manera suficientemente precisa. Alternativamente, los conjuntos se podrían proporcionar de manera alterna a lo largo de la superficie de una correa

(no mostrada) que está envuelta alrededor de un bloque cilíndrico 8, con medios para rotar el cilindro para avanzar la correa a través de una distancia predeterminada y traer al siguiente conjunto a la posición correcta.

5 Las Figuras 2a y 2b son vistas esquemáticas de un dispositivo alternativo de administración transdérmica de fármacos, en el que los medios para intercambiar los conjuntos de microagujas 10 y de microestructuras 12 implica una rotación en torno a un eje 30 que es generalmente perpendicular a la piel 4, según se muestra mediante la flecha curvada 32. Se proporcionan medios (no mostrados en detalle) para permitir que el conjunto de la izquierda (según se mira en los dibujos) haga contacto con la piel 4 y luego sea retirado, en una acción de estampado similar a la descrita anteriormente, según se indica mediante las flechas 34 de doble punta. En primer lugar, se empuja el conjunto de microagujas 10 en la piel 4 y luego es retraído para formar los poros 36. Entonces, se gira el dispositivo en torno a su eje 30 para situar el conjunto de microestructuras 12 que portan las partículas 14 de fármaco para que coincida con los poros 36 y se repite la acción de estampado para administrar el fármaco en el interior de los poros 36.

15 El eje 30 puede ser construido de manera que sea capaz de comprimirse telescópicamente para llevar al conjunto de la izquierda en contacto con la piel, con un resorte de retorno (no mostrado) para devolver el conjunto a su posición de descanso. Si la piel es llana, tal disposición tendería a llevar al conjunto de la derecha en contacto simultáneo con un área diferente de la piel, lo que debe evitarse. Se podrían proporcionar medios para cubrir la piel en esa área o el dispositivo podría ser configurado de manera que el conjunto de la derecha sea más alto que el conjunto de la izquierda, por ejemplo alejando ligeramente de manera angular el eje 30 mientras se mantiene activo el conjunto a la izquierda en paralelo con la superficie de la piel.

20 No sólo el movimiento rotacional es capaz de intercambiar la posición de los conjuntos. Un dispositivo de acuerdo con la invención podría permitir que el conjunto de microagujas 10 se deslizara fuera de posición y el conjunto de microestructuras se deslizara a posición, preferiblemente ambos en un único movimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos que comprende:
medios que comprenden un número de agujas (10) para perforar la piel (4) de un paciente para formar varios poros (20) en la piel (4);
5 varios portadores (12) para cargar un fármaco (14) que ha de ser administrado; y
medios para aplicar cada portador (12) a un poro (20) para administrar el fármaco (14) al poro (20);
10 caracterizado porque los medios para aplicar los portadores (12) a los poros (20) son operable siguiendo la remoción de las agujas (10) de la piel (4).
2. Un dispositivo según la reivindicación 1, en el que una pluralidad de agujas (10) está configurada en un primer conjunto y en el que una pluralidad de portadores (12) están configurados en un segundo conjunto que tiene la misma disposición que el primer conjunto.
- 15 3. Un dispositivo según la reivindicación 2, que comprende además medios de intercambio para alejar el primer conjunto desde la posición de tratamiento y para acercar el segundo conjunto hacia la posición de tratamiento.
4. Un dispositivo según la reivindicación 3, en el que los medios de intercambio comprenden un eje (6) alrededor del cual se hacen girar los conjuntos primero y segundo, siendo el eje generalmente paralelo a la superficie de la piel (4).
- 20 5. Un dispositivo según la reivindicación 3, en el que los medios de intercambio comprenden un eje (30) alrededor del cual se hacen girar los conjuntos primero y segundo, siendo el eje generalmente perpendicular a la superficie de la piel (4).
6. Un dispositivo según la reivindicación 3, que comprende adicionalmente una correa sobre la cual se sitúan los conjuntos primero y segundo; en el que los medios de intercambio comprenden medios para mover la correa a través de una distancia predeterminada paralela a su longitud.
- 25 7. Un dispositivo según la reivindicación 3, en el que los medios de intercambio comprenden medios para deslizar los conjuntos primero y segundo en una dirección generalmente paralela a la superficie de la piel (4).
8. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada portador (12) es un elemento alargado que tiene una punta que puede ser cargada con el fármaco (14) para su administración.
9. Un dispositivo según la reivindicación 8, en el que la punta de cada portador (12) es roma.

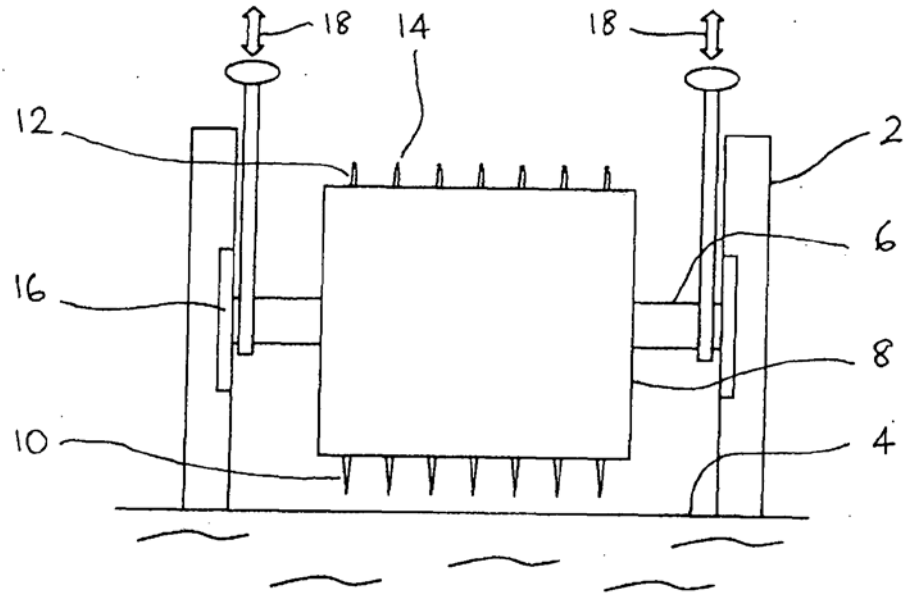


Fig. 1a

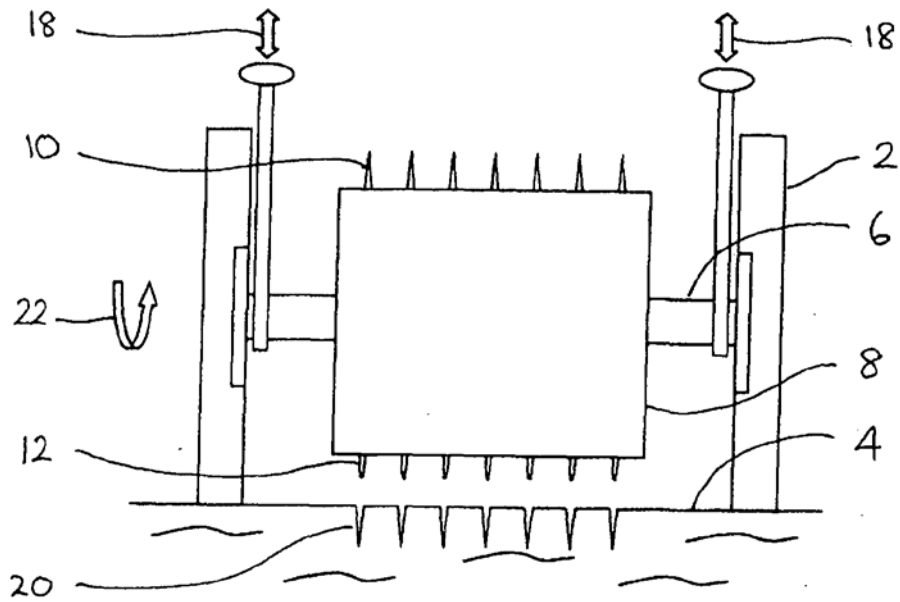


Fig. 1b

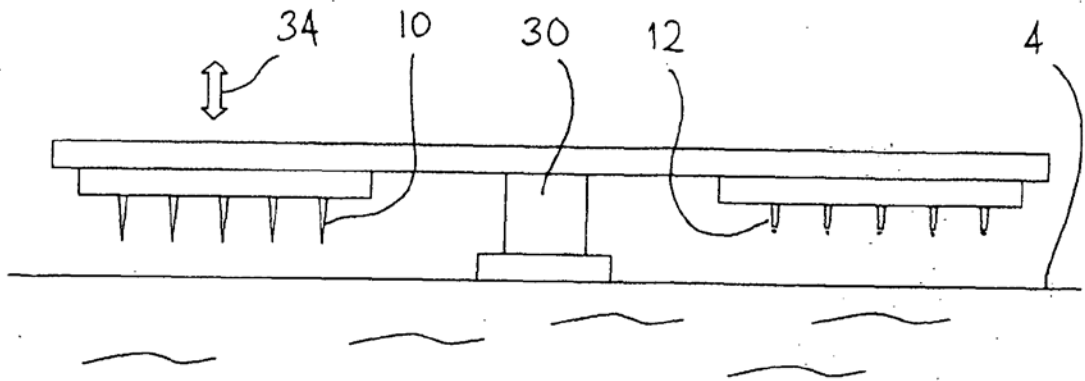


Fig. 2a

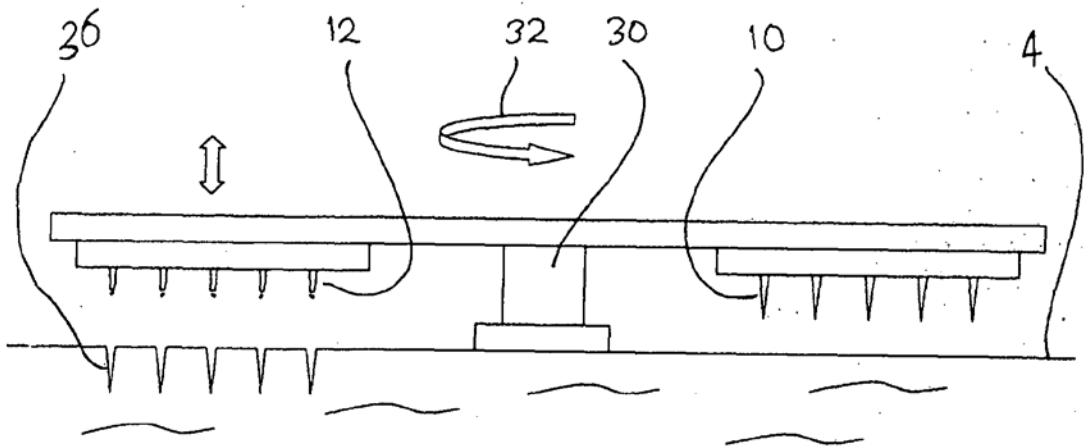


Fig. 2b